

Изменение уровня дефензинов в сыворотке крови у детей с тяжело протекающими и рецидивирующими острыми паратонзиллитами

Р.И.Ланда¹, М.Р.Богомильский¹, А.П.Китайгородский², Л.В.Ганковская³, О.А.Ганковская⁴, Д.Д.Карташов³

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра оториноларингологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой – чл.-кор.РАМН, проф. М.Р.Богомильский);

²Морозовская детская городская клиническая больница, отделение оториноларингологии, Москва (главный врач – В.Л.Фомина);

³Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра иммунологии, Москва (зав. кафедрой – проф. Л.В.Ковальчук);

⁴НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, лаборатория диагностики вирусных инфекций, Москва (зав. лабораторией – проф. В.Ф.Лавров)

Целью настоящей работы явилась оценка уровня противомикробных пептидов – дефензинов (HNP1-3) в сыворотке крови у детей с тяжело протекающими и рецидивирующими острыми паратонзиллитами. Были обследованы 140 детей в возрасте от 2 до 17 лет с острыми паратонзиллитами. Все больные были разделены на две группы: 1-я – 110 человек, получавшие стандартную антибактериальную терапию; 2-я – пациенты (30 человек), получавшие пидотимод (синтетический иммунокорректор) со стандартной терапией. Определение концентрации противомикробных пептидов α -дефензинов 1-3 (HNP1-3) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Выводы: у больных острым паратонзиллитом выявлено резкое увеличение концентрации HNP1-3 в сыворотке крови в 7–8 раз. В 76% применение пидотимода у больных с паратонзиллитом при тяжелом и рецидивирующем течении позволяет снизить уровень HNP1-3 в сыворотке крови, улучшить показатели врожденного иммунитета.

Ключевые слова: паратонзиллит, дети, дефензины, противомикробные пептиды

Change of the level of defensins in blood serum of children with severe and recurrent acute occurring paratonsillitis

R.I.Landa¹, M.R.Bogomilskiy¹, A.P.Kitaygorodskiy², L.V.Gankovskaya³, O.A.Gankovskaya⁴, D.D.Kartashov³

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Otorhinolaryngology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department – Corr. Member of RAMS, Prof. M.R.Bogomilskiy);

²Morozovskaya Children Municipal Clinical Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Moscow (Chief Doctor – V.L.Fomina);

³N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Immunology, Moscow (Head of the Department – Prof. L.V.Kovalchuk);

⁴I.I.Mechnikov Institute of Vaccines and Serums of RAMS, Laboratory of Diagnosis of Viral Infections, Moscow (Head of the Laboratory – Prof. V.F.Lavrov)

The purpose of this study was to evaluate the level of antimicrobial peptides – defensins (HNP1-3) in the blood serum of children with severe leaking and recurrent acute paratonsillitis. There were examined 140 children aged from 2 to 17 years with acute paratonsillitis. All patients were divided into 2 groups: the first group – 110 patients who received standard antibiotic therapy, the second – 30 patients receiving standard therapy and pidotimod, a synthetic immunocorrector. Determination of the concentration of antimicrobial peptides α -defensins 1-3 (HNP1-3) in the blood serum was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In patients with acute paratonsillitis there revealed a sharp increase in the concentration of HNP1-3 in serum 7–8 times. In 76% of cases the application of pidotimoda in patients with and recurrent paratonsillitis reduced the level of HNP1-3 in the blood serum and improved the performance of innate immunity.

Key words: paratonsillitis, children, defensins, antimicrobial peptides

Для корреспонденции:

Богомильский Михаил Рафаилович, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1
Телефон: (495) 959-8759

Статья поступила 24.11.2010 г., принята к печати 01.03.2011 г.

Острый паратонзиллит – это заболевание, характеризующееся воспалением в паратонзиллярной клетчатке и в окружающих ее тканях (мышцах, сжимающих глотку) при наличии общих патологических изменений в организме в целом [1]. Наиболее распространенным является тонзиллогенный путь проникновения инфекции по контакту, лимфатическим и кровеносным сосудам в замкнутое паратон-

зиллярное пространство, богатое кровеносными и лимфатическими сосудами, заполненное рыхлой клетчаткой, которое ограничено с одной стороны глоточной фасцией, покрывающей *m.constrictor pharyngea*, и «капсулой», образованной ее отростками.

В этиологии паратонзиллитов, помимо тонзиллогенной этиологии, нельзя исключить роль травм, что нередко бывает при попадании инородных тел [2]. На сопряженность паратонзиллитов и хронической периодонтальной патологии обратили внимание С.Georgalas с соавт. [3]. Анализируя на протяжении 3 лет состояние зубочелюстной системы у больных паратонзиллитом, они выявили значимую периодонтальную патологию у 70%, что достоверно выше, чем в группе больных только с хроническим тонзиллитом, протекающим с рецидивирующими ангинами. У детей в 85–90% случаев встречается передневерхний паратонзиллит, как правило, после перенесенной ангины, он характеризуется тяжелым течением. С первых дней заболевания отмечается резко выраженная интоксикация, гипертермия (нередко до 39–40°C), общая слабость, головная боль, нарастающая сильная боль на стороне пораженной миндалины, появляется иррадиация в область виска и уха, отмечается нарушение сна и снижение или отсутствие аппетита [4].

Ряд авторов наибольшую роль отводят стрептококковой инфекции. А.Matsuda и соавт. проанализировали 724 случая паратонзиллита и выявили превалирование β -гемолитического стрептококка [5].

Одним из наиболее неблагоприятных факторов внешней среды, предрасполагающих к развитию острого паратонзиллита, является переохлаждение нижних конечностей человека. Так, по мнению Г.Ф.Назаровой, происходит изменение кровообращения в миндалинах, снижается функция мерцательного эпителия, резко меняется коллоидное состояние клеток [6]. Указанные реакции лежат в основе снижения сопротивляемости организма, вследствие чего происходит активация патогенных возбудителей, создаются предпосылки для развития паратонзиллита. Условиями для развития хронического тонзиллита, частых ангин следует считать не только патологические изменения в миндалинах, но и иммунодефицитное состояние [7]. Исследование состояния иммунной системы является одним из приоритетных современных направлений в изучении патогенетических механизмов возникновения, течения, развития осложнений, склонности к рецидивированию острого паратонзиллита. Факторы врожденного иммунитета представляют первую линию защиты от патогена. И.М.Ананич и П.Н.Антохий определили снижение фагоцитарной активности лейкоцитов в сыворотке крови у больных паратонзиллитом [8, 9]. Известно, что нейтрофильные лейкоциты обладают защитным потенциалом. Одним из таких защитных факторов являются и дефензины, которые быстро высвобождаются при активации нейтрофилов. Действие антимикробных пептидов приводит, главным образом, к нарушению структуры и функций цитоплазматической мембраны микроорганизмов, что, в свою очередь, ведет к гибели последних. Противомикробные пептиды выступают не только в качестве эндогенных антибиотиков, они также играют важную роль в развитии процессов воспаления, репарации и регуляции адаптивно-

го иммунного ответа. Среди дефензинов выделяют две основные группы – α - и β -дефензины. α -дефензины (HNP 1-4) содержатся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Три основных дефензина человека (HNP 1-3) составляют приблизительно 99% всех антимикробных пептидов данного типа. Они синтезируются только нейтрофилами, что позволяет считать их специфическими клеточными маркерами этих клеток. Активация нейтрофилов при инфекционных и воспалительных процессах приводит к быстрому высвобождению дефензинов, которые затем обнаруживаются в плазме и других жидкостях организма [10–13]. Несмотря на большое количество работ, посвященных лечению паратонзиллита, единого мнения относительно тактики ведения этих больных нет, а вопрос этот до сих пор дискутируется [14]. В связи с вышеизложенным целью нашей работы явилось исследование α -дефензинов в сыворотке крови как показателя иммунного состояния у детей с тяжело протекающими и рецидивирующими острыми паратонзиллитами.

Пациенты и методы

На кафедре оториноларингологии педиатрического факультета, совместно с кафедрой иммунологии РГМУ на базе Морозовской детской городской клинической больницы, был проведен анализ результатов обследования и лечения больных острым паратонзиллитом, находившихся в стационаре нашей клиники в период с октября 2007 г. по май 2010 г. Под наблюдением находились 140 пациентов с острым паратонзиллитом в возрасте от 0 до 17 лет. Мальчиков было 74 (53%), девочек – 66 (47%); в возрасте до 3 лет – 4 (2,9%), от 4 до 7 лет – 19 (13,5%), от 8 до 17 лет – 117 (83,6%) соответственно. Клинические методы исследования включали в себя: оценку соматического статуса пациента и жалобы, предъявляемые детьми и их родителями при поступлении в стационар. Боль в горле беспокоила всех 140 детей (100%), болезненность при открытии рта – 112 (80%) больных, слюнотечение – у 123 (88%) детей, повышение температуры отмечалось у 129 (92%) человек. Осуществлялся общий ЛОР-осмотр с оценкой выраженности общепринятых фарингоскопических признаков (асимметрия зева за счет смещения небной миндалины к центру на стороне поражения, отек и гиперемия передней небной дужки, смещения *uvula* в сторону), состояние региональных лимфатических узлов и тризма жевательной мускулатуры. Проводились лабораторно-диагностические методы обследования – клинический анализ крови, анализ мочи, иммунологическое обследование, включающее определение концентрации противомикробных пептидов α -дефензинов 1-3 (HNP1-3) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА); использовались системы фирмы NuCult Biotechnology (Нидерланды). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от получаемой терапии. В 1-ю группу были включены дети (110 человек), получавшие стандартную терапию, включавшую общую антибактериальную, десенсибилизирующую терапию и санацию очага воспаления в ротоглотке. 2-ю группу составили дети (30 человек), получавшие совместно со стандартной терапией иммуномо-

дулирующее лечение пидотимодом, синтетическим иммуномодулятором, усиливающим активность естественных киллеров, активирующим фагоцитоз, увеличивающим продукцию цитокинов (по 400 мг пидотимода два раза в день внутрь в течение 2 нед). Оценка клинической эффективности проводилась на основании клинических данных (наличие отека, гиперемии передней небной дужки на стороне поражения, гнойного отделяемого из области паратонзиллярного абсцесса) и данных иммунологического исследования противомикробных пептидов до и после лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным нашего исследования, в сыворотке крови у здоровых детей (10 человек) определена концентрация α -дефензинов 1-3, составляющая $52,6 \pm 3,8$ нг/мл, что соответствует норме взрослого здорового человека (от 0 до 150 нг/мл). Анализ противомикробных пептидов у больных острым паратонзиллитом выявил у всех пациентов резкое увеличение концентрации HNP1-3 в 7–8 раз, что составляет $808,5 \pm 69$ нг/мл. Полученные данные об уровне противомикробных пептидов послужили обоснованием для включения в терапию детей с острыми паратонзиллитами пидотимода – синтетического иммуномодулятора, активирующего показатели врожденного иммунитета. У 26 человек (87%) во 2-й группе, получавших стандартную терапию совместно с пидотимодом, отмечалось значительное улучшение самочувствия пациентов с острым паратонзиллитом на 2–3 сут пребывания в стационаре, уменьшение признаков интоксикации, понижение температуры тела до нормальных цифр. Фарингоскопически отмечалось уменьшение отека в области паратонзиллярной клетчатки. В 1-й группе у 102 пациентов (93%), не получавших пидотимод, динамика основных симптомов была замедленной, и аналогичное улучшение наступало на 4–5 сут. У большинства пациентов 2-й группы, у 23 человек (76%), получавших пидотимод, отмечалась тенденция к снижению концентрации противомикробных пептидов HNP1-3 в сыворотке крови на 10–14 день (617 ± 18 нг/мл). У 7 пациентов с рецидивирующим течением паратонзиллита (24%) концентрация α -дефензинов оставалась высокой. Пациенты 1-й группы, не получавшие пидотимод, имели менее выраженную положительную динамику.

Заключение

Традиционное лечение паратонзиллитов, основанное на применении антибиотиков и хирургических методик, не всегда приводит к нормализации показателей иммунной системы, а, следовательно, не позволяет достичь оптимального результата у больных с исходным иммунопатологическим состоянием, что обосновывает необходимость применения у них иммунокорректоров. У больных с острым паратонзиллитом выявлено резкое увеличение концентрации HNP1-3 в сыворотке крови. В 76% применение препарата пидотимод у больных с паратонзиллитом при тяжелом и рецидивирующем течении позволяет снизить уровень HNP1-3 в сыворотке крови, улучшить показатели врожденного иммунитета.

Литература

1. Преображенский Б.С., Попова Г.Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ними общие заболевания. – М.: Медицина, 1970. – С.145–160.
2. Иванов Г.К. О роли травмы глотки частицами колоса при уборке урожая в происхождении ангин // Вестн.оториноларингол. – 1949. – №3. – С.35–37.
3. Georgalas C., Kanagalingam J. et al. The association between periodontal disease and peritonsillar infection: a prospective study // Otolaryngol. – Head Neck Surg. – 2002. – Jan. – V.126 (1). – P.91–94.
4. Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Под ред. М.П.Богомильского, А.П.Чистяковой и др. (т. 1). – М.: Медицина, 2005. – С.308–322.
5. Matsuda A., Danaya T., Kamata K., Hasegawa M. Peritonsillar abscess a study of 724 cases in Japan // Ear Nose Throat J. – 2002. – Jun. – 81(6). – P.384–389.
6. Назарова Г.Ф. Флегмонозная ангина (острый флегмонозный тонзиллит) и пери- и паратонзиллит с патогистологической и клинической точек зрения // Вестн. оториноларингол. – 1962. – №4. – С.75–83.
7. Господарь М. А. Токсико-аллергические проявления при хроническом тонзиллите и паратонзиллите (клинико-иммунологические и морфологические исследования). Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2006. – 24 с.
8. Антохий А.Е., Гусева Е.В. Динамика некоторых показателей состояния местного иммунитета у больных паратонзиллитом при различных методах лечения // Ж. ушных, носовых и горловых болезней. – 1980. – №3. – С.11–16.
9. Ананич И.М. Неотложная помощь при лечении больных паратонзиллярными абсцессами по материалам ЛОР клиники за 10 лет. – В кн.: Совместное заседание Пленума Правления Всесоюзного научного медицинского общества оториноларингологов и Научного Совета по оториноларингологии при Президиуме АМН СССР. – М. – 1978. – С.169–171.
10. Schneider J.J. et al. Human defensins // J. Mol Med. – 2005. – Aug. – V.83 (8). – P.587–595.
11. Белки иммунной системы. – Под ред. В.Т.Иванова. – М., Полиграфический участок ИБХ. – РАН. – 1997. С.138 с.
12. Кокряков В. Н. Биология антибиотиков животного происхождения. – СПб.: Наука, 1999. – 162 с.
13. Ганковская Л.В. и соавт. Экспрессия противомикробных пептидов слизистой оболочки носа при гипертрофии аденоидных вегетаций. – Вестн. Уральской медицинской академии наук. – 2010. – №2. – Т.29. – С. 108–109.
14. Бобров В.М., Шишкин С.А. Опыт лечения паратонзиллярных абсцессов. – Казанский мед. ж. – 1990. – №71 (4). – С.301.

Информация об авторах:

Ланда Регина Игоревна, аспирант кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1
Телефон: 8(495) 959-8894
E-mail: r.landa@mail.ru

Китайгородский Александр Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением оториноларингологии Морозовской детской городской клинической больницы
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1
Телефон: (495) 959-8809

Ганковская Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-9000

Ганковская Оксана Анатольевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики вирусных инфекций НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН
Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а
Телефон: (495) 674-5501

Карташов Дмитрий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры иммунологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-5467